

## 선천성 근섬유 불균형 근병증

-증례 보고-

연세대학교 의과대학 재활의학교실 및 재활의학연구소, <sup>1</sup>병리학교실

박창일 · 조성래 · 나상일 · 문자영 · 김태승<sup>1</sup> · 임범진<sup>1</sup>

### Myopathy with Congenital Fiber Type Disproportion (CFTD)

-A case report-

Chang Il Park, M.D., Sung-Rae Cho, M.D., Sang Il Na, M.D., Ja Young Moon, M.D., Tai Seung Kim, M.D.<sup>1</sup> and Beom-Jin Lim, M.D.<sup>1</sup>

Departments and Research Institute of Rehabilitation Medicine and <sup>1</sup>Pathology, Yonsei University College of Medicine

Congenital fiber type disproportion (CFTD) has been described as a form of congenital myopathy characterized by the smallness and marked predominance of type I fibers in a muscle biopsy. Only major morphological characters in CFTD are the abnormality of the size of muscle fibers and the disproportion of the type of muscle fibers. Clinical feature of CFTD is characterized by congenital hypotonia, nonprogressive muscle weakness and delayed motor milestones. The disease is sometimes associated with a myo-

pathic pattern in the electromyography (EMG) and a slightly increased creatine kinase (CK). In this report, we describe a case of the child presented the subtle clinical symptoms of mild proximal weakness of lower extremities, who was diagnosed as CFTD not by the laboratory findings such as EMG and muscle enzyme study of CK initially but with a muscle biopsy finally. (**J Korean Acad Rehab Med 2002; 26: 485-488**)

**Key Words:** Congenital fiber type disproportion, Congenital myopathy, Muscle biopsy

## 서 론

선천성 근병증(congenital myopathy)은 신생아 시기부터 근긴장도가 저하되고 근력 약화를 보이며, 보통 비진행성의 임상 경과를 보이는 근육 질환의 한 분류로서 유전적 또는 산발적으로 발현될 수 있다. 선천성 근병증은 근생검상 조직화학적 및 구조학적 이상에 따라 근섬유의 구조학적 이상이 있는 경우와 근섬유의 수 또는 크기의 이상이 있는 경우의 두 군으로 분류될 수 있다.<sup>2)</sup>

선천성 근섬유 불균형(Congenital Fiber Type Disproportion; CFTD) 근병증은 선천성 근병증의 일종으로 Brooke에 의해 근생검상 제1형 및 제2형 근섬유 크기의 과도한 불균형 소견을 보이는 환아에게 처음 사용되었으며,<sup>3)</sup> 조직 병리학적으로 제2형 근섬유에 비해 제1형 섬유의 크기가 작은 소견과, 제2형 근섬유에 비해 제1형 섬유의 수가 상대적으로 많은 소견을 특징으로 한다.<sup>2,5,6,10,14)</sup>

또한 임상적 양상은 선천적인 근긴장도의 저하, 운동 발달의 지연 및 비진행성의 근위약증 등을 특징으로 하고, 관절 구축이나 골격계 변형이 동반되기도 하며, 지능은 대개 정상 범주의 소견을 보이게 된다. 한편 근전도 검사에서는 근병증에 합당한 소견을 보이며, 근효소치가 약간 증가될 수 있으나, 근전도나 혈액검사 모두에서 정상 소견을 보일 수도 있으므로, 상기 검사만으로는 진단이 어려운 경우가 있다.

이에 본 저자들은 처음에 발달지연을 주소로 본원 재활의학과에 내원하여 시행한 근전도 검사 결과 이상 소견을 발견하기 힘들었던 환아에서 이후 하지 근위부의 근력 약화가 지속되어 시행한 근생검상 선천성 근섬유 불균형 근병증으로 확진된 선천성 근병증 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

## 증 례

성 명: 노○○

성별 및 연령: 남자 8세

주 소: 하지 근위부의 근력 약화.

가족력: 부계, 모계 및 형제 등 모두에서 특이 사항 없음.

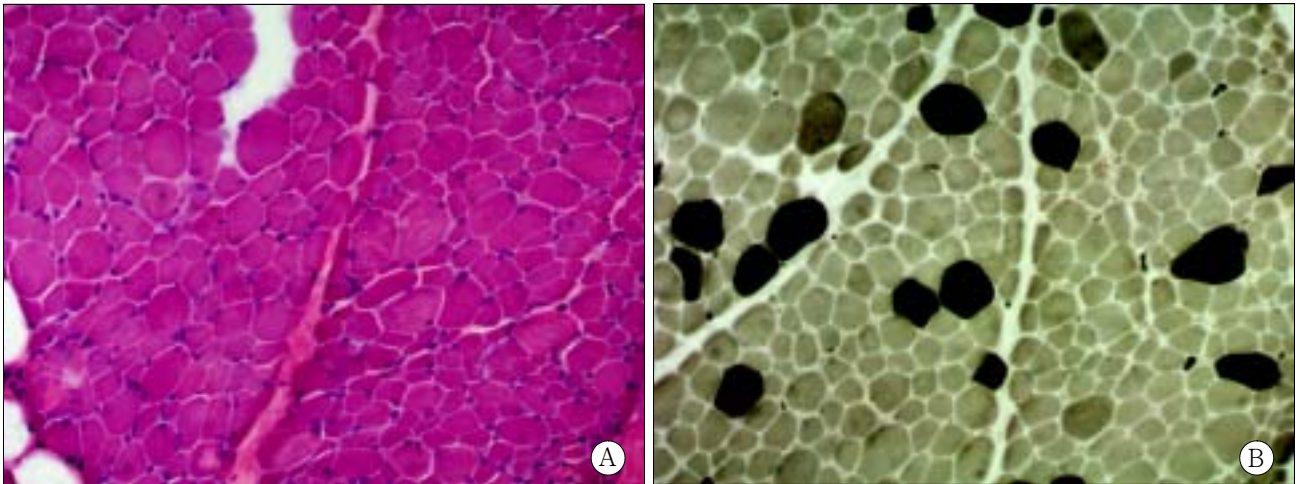
접수일: 2002년 4월 29일, 게재승인일: 2002년 7월 8일

교신저자: 나상일, 서울시 서대문구 신촌동 134

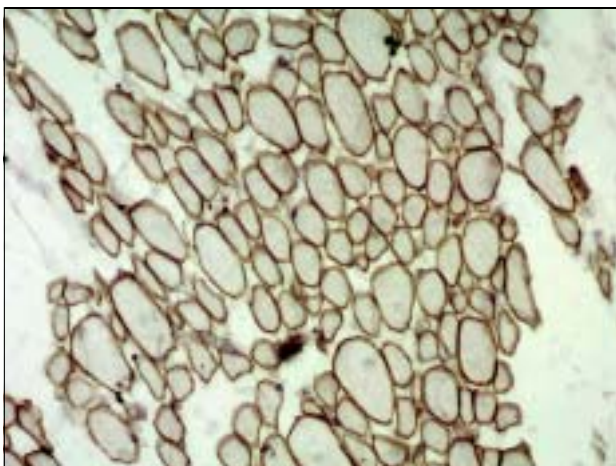
☎ 120-752, 연세대학교 의료원 재활의학과

Tel: 02-361-7588, Fax: 02-363-2795

E-mail: loup@mdhouse.com



**Fig. 1.** (A) H-E stain showing variation in fiber sizes. (B) ATPase stain (pH 9.4) showing markedly decreased type 2 fibers (strongly stained) in number, type 1 fiber (weakly stained) predominance (94%), and relatively small type 1 fibers.



**Fig. 2.** Dystrophin immuno-histochemistry showing positive immuno-reactivity along the muscle fiber membrane.

**과거력:** 주산기 가사, 황달, 경기 및 외상이나 감염 등의 특이 사항 없음.

**현병력:** 환아는 임신주수 32주에 산모의 진통이 있었으나 경질식 분만이 진행되지 않아서 제왕절개로 분만되었고, 신생아 시기에 이상 소견은 보이지 않았다. 발달력상 생후 5개월까지 울음소리가 작고, 목을 가누지 못하였으며, 생후 7개월까지 뒤집기를 하지 못하는 등의 발달지연 소견을 보였다.

생후 7개월에 상기 증상을 주소로 본원에 내원하여 근긴장 저하야 증후군(floppy infant syndrome) 진단 하에 시행한 혈액 검사에서 SGOT 및 SGPT가 각각 37 IU/L 및 62 IU/L로 경미하게 증가한 것 외에 특이 소견은 없었으며, 근전도 검사에서도 이상 소견이 관찰되지 않았다. 생후 7개월에 시행한 Münchener 기능 발달 진단(Münchener Funktionelle Ent-

wicklungs Diagnostik, MFED) 검사에서 기기 연령 3개월, 앉기 연령 2개월, 걷기 연령 5개월, 쥐기 연령 7개월, 지각 연령 8개월, 언어 연령 5개월, 사회성 연령 7개월로 특히 운동 발달의 지연 소견을 보였다. 이후 혼자 걷기는 18개월에 가능하게 되었고, 사지 근위약은 근위부에서 더 심하게 나타났다. 성장과 함께 진행되는 양상은 보이지 않았다.

지속적인 근력 약화를 주소로 6세에 시행한 근전도 검사에서 다수의 진폭과 지속시간이 감소한 운동단위 활동전위(low amplitude, short duration MUAP)와 짧은 지속시간의 다상성 운동단위 활동전위(short duration polyphasic MUAP) 및 긴 지속시간의 다상성 운동단위 활동전위(long duration polyphasic MUAP) 등의 재생성 징후가 동반되어 나타나는 만성 근육병 소견을 보였다. 당시 시행한 인지기능 검사는 전체 지능지수 111점으로 정상 범주 내의 수준이었으며, 심전도 검사에서도 정상이었다.

**이학적 소견:** 입원 당시 길고 편평한 얼굴과 고궁의 구개(high arched palate) 등의 얼굴 변형이 관찰되었으나, 사지 구축 및 다른 근골격계의 변형은 없었다. 키는 97 백분위수 이상이었고, 몸무게는 75~90 백분위수에 해당되어 발육 부전을 의심할만한 소견은 없었다. 근력 약화 소견은 사지의 근위부에서 더욱 심하여 Gower징후 양성 반응을 보였고, 계단 오르기에 어려움이 있었으며, 실내에서 20 m 정도의 독립적 보행이 가능한 정도이었다. 또한 체성 감각은 정상이었으며, 심부 건반사는 감소되었으며 경직 및 병적 반사는 없었다.

**임상병리학적 소견:** 생후 7개월에 시행한 혈액검사 소견과는 달리, 이번 내원 시 시행한 근효소치는 creatine kinase (CK), lactate dehydrogenase (LDH), SGOT, SGPT 등에서 모두 정상이었다.

**근전도 소견:** 좌측 상지 및 우측 하지에서 시행한 감각

및 운동 신경전도 검사 결과 모두 정상이었다. 한편 침근전도 검사 결과 좌측 삼각근, 우측 내측 광근 및 가자미근에서 비정상 자발전위는 관찰되지 않았으나, 진폭과 지속시간이 감소한 운동단위 활동전위, 짧은 지속시간의 다상성 운동단위 활동전위 및 조기 동원 양상을 보여 근병증에 합당한 소견을 보였다.

**근생검 소견:** 국소 마취하에 좌측 외측광근에서 검체를 채취하였다. Gomori Trichrome과 hematoxylin-eosin (H-E) 염색에서 근섬유는 정상적인 다각형 형태이었으며, 핵은 근섬유 주변부에 있었다. 네말린 소체, 누더기 양상의 적색 섬유(ragged red fiber)나 염증세포 침윤 등의 비정상적인 소견은 없었다(Fig. 1A). 또한 효소조직화학 염색(ATPase pH 9.4, pH 4.6, pH 4.3과 NADH-TR)에서 제1형 근섬유의 수가 94%로 많았으며, 제1형 근섬유의 평균 직경은  $9.0 \pm 2.2 \mu\text{m}$ 이고, 제2형 근섬유의 평균 직경은  $15.2 \pm 2.6 \mu\text{m}$ 로 제1형 근섬유가 제2형 근섬유에 비해 크기가 작아 선천성 근섬유 불균형 근병증에 합당한 소견을 보였다(Fig. 1B). 한편, Dystrophin (N-terminal: nuo, C-term: nuo, rod-domain) 면역염색에서 근섬유막을 따라 정상적인 면역염색 반응(immuno-reactivity)을 보이며, utrophin up-regulation은 없었다(Fig. 2).

## 고 찰

선천성 근병증은 비진행성 또는 경미한 진행을 보이는 근육 질환으로 병리형태학적 특징에 따라 중심핵성 근병증(central core myopathy), 네말린 근병증(nemaline myopathy), 근원통형 근병증(myotubular myopathy) 및 선천성 근섬유 불균형 근병증 등으로 분류된다.<sup>4)</sup>

선천성 근섬유 불균형 근병증은 1973년 Brooke이 근생검상 제1형 및 제2형 근섬유 크기의 과도한 불균형 이외에는 다른 명백한 이상 소견을 보이지 않는 저긴장 환자의 진단을 명명하기 위하여 처음 사용한 이래 그 후로 유사한 증례가 보고되어 왔다.<sup>5,6,14)</sup> 이 근병증의 특징은 영아기에 근긴장도의 저하 소견을 보이고, 생후 첫 1~2년 동안 근력 약화가 가장 두드러지게 나타나 발달 지연을 보이며,<sup>3)</sup> 심한 경우에 호흡근을 침범하여 호흡 부전을 일으켜 생명을 위협한 예도 있으나,<sup>2,15)</sup> 대개 2세 이후에는 성장과 함께 임상 증상의 진행이 멈추거나 약간 호전을 보인다고 한다.<sup>3)</sup> 침범되는 근육은 체간, 사지 및 안면 근육 등이고, 체성 감각은 정상이며 심부 건반사는 감소하거나 반응이 나타나지 않는 것으로 되어 있다. 또한 길고 편평한 얼굴과 고궁의 구개 등의 안면부위 변형 및 고관절 탈구, 척추 후측만증, 만곡족 등의 근골격계의 변형과 저신장, 발육 부전 등이 흔히 동반되며, 인지 능력은 대개 정상 소견을 보이나,<sup>3,4)</sup> 일부에서는 정신 지체를 보인 예도 있다.<sup>6)</sup>

본 증례에서 환아는 근위부를 중심으로 근력 약화가 지속되었으나, 성장함에 따라 진행되는 양상은 보이지 않았

고 생후 18개월에 혼자 걷기가 가능하였다. 이는 Batholomeus 등<sup>1)</sup>이 9개의 문헌, 35 증례를 분석하여 평균을 낸 수치인 27개월보다 약 9개월이 빠른 것이며, 사지 관절의 구축 또는 근골격계의 변형이 거의 없었던 점으로 보아, 본 증례의 환아는 일반적인 선천성 근섬유 불균형 근병증의 증상보다는 양상을 보이는 것으로 생각된다. 선천성 근섬유 불균형 근병증의 임상 양상이 매우 다양할 수 있다는 Clancy 등<sup>6)</sup>의 보고를 고려해 볼 때, 본 증례는 이에 대한 또 다른 예라 할 수 있겠다.

선천성 근섬유 불균형 근병증의 유전 방식에 대해서는 산발적, 상염색체 우성<sup>9,14)</sup> 또는 상염색체 열성<sup>8)</sup> 등으로 다양하게 보고되고 있으며, 본 증례는 이 중 산발적인 양상으로 나타났다. 한편 선천성 근섬유 불균형 근병증의 예후는 대개 좋은 것으로 보고되고 있으나, 생후 첫 1~2년 동안 발생할 수 있는 호흡 부전은 생명을 위협할 수 있는 것으로 보고되고 있으며,<sup>2,15)</sup> 일부에서 심근병증이 보고되었는데<sup>12,14)</sup> 이들 두 예의 발현 나이가 각각 20세 및 22세로 선천성 근섬유 불균형 근병증 환아가 연령이 증가함에 따라 심근병에 이환될 수 있음을 알 수 있다. 본 증례에서는 현재 심근병증을 의심할 만한 소견은 없는 상태이나 추후 정기적으로 이에 대한 정밀 검사가 필요할 것으로 보이며, 심근병과 급사가 이 질환과 얼마나 관련되어 나타나는지에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.<sup>1)</sup>

선천성 근섬유 불균형 근병증의 근효소치는 정상이거나 약간 증가하며,<sup>2)</sup> 근전도 소견은 다양하게 나타나는 것으로 보고되고 있는데 보통 근병증 또는 정상 소견을 보이며,<sup>3,5)</sup> 드물게 신경병증 소견을 보일 수도 있다.<sup>10,14)</sup> 본 증례의 환아에서 생후 7개월 때 시행한 근전도 검사에서는 특이 소견이 관찰되지 않았으나, 6세에 시행한 두 번째 검사에서는 만성 근병증의 소견을 보였고, 8세에 시행한 세 번째 검사에서도 근병증에 합당한 소견을 보였다. 이와 같이 처음 근전도 검사에서 정상 소견을 보인 것을 고려해 볼 때, 근전도 소견을 가지고 선천성 근섬유 불균형 근병증을 최종적으로 진단하는 것이 부적절함을 주장한 Cavanagh 등<sup>5)</sup>의 보고와 유사한 결과를 보였다. 또한 검사 시점에 따라 근전도 소견이 달라진 점은 각 시점에서의 근섬유의 크기와 조성에 변화가 있었거나, 또는 거의 같은 근섬유 상태에서도 근전도 소견은 다양하게 나타날 수 있는 가능성 등을 시사한다.

병리 조직학적 검사 결과 정상 근육에서 제1형 근섬유는 30~40%, 제2형 근섬유는 60% 정도를 차지하며, 근섬유의 크기에서는 큰 차이가 없는 것으로 알려져 있다. 선천성 근섬유 불균형 근병증의 진단을 위해 Bodensteiner<sup>2)</sup>는 제1형 근섬유와 제2형 근섬유의 크기가 적어도 15% 이상의 차이를 보일 것을 제안하였는데, 본 증례의 환아에서도 제1형 근섬유의 크기는 평균  $9.0 \mu\text{m}$ , 제2형 근섬유는 평균  $15.2 \mu\text{m}$ 으로 168.9% 정도의 심한 차이를 보였다. 또한 본 증례에서는 외측 광근에서 근생검을 시행하였으며, Spiro 등<sup>13)</sup>이 사

체 부검 연구에서 제1형 근섬유와 제2형 근섬유의 불일치는 전 근육에서 전체적으로 일정하게 나타난다는 보고를 고려해 볼 때, 근생검 부위와 관련해서 근생검에 선택된 근육이 전체 근육을 대표할 수 있음을 설명할 수 있다.

선천성 근섬유 불균형 근병증에서 근생검 소견이 환아가 성장함에 따라 바뀔 수 있다는 보고가 있으므로,<sup>1,5,11)</sup> 이를 하나의 특수한 질환으로 볼 것인지 아니면 여러 병인으로 인해 나타나는 비특이적인 현상으로 볼 것인가에 대해서는 추후 연구가 필요할 것으로 생각되며, 본 환자에서도 일정 기간 후에 근생검의 재검 여부를 신중히 고려해 볼 필요가 있겠다.

본 저자들은 이학적 검사, 임상병리학적 검사 및 전기진단학적 방법만으로 확진할 수 없었던 선천성 근력약화를 보인 환자에서 이후 근생검을 통해 선천성 근섬유 불균형 근병증으로 확진할 수 있었던 1례를 경험하였다. 따라서 선천성 근섬유 불균형 근병증은 근생검을 통하여 확진될 수 있으므로, 조기에 근생검을 실시하여 적절한 치료 방향의 설정 및 유전 상담이 이루어져야 한다고 생각한다.

## 참 고 문 헌

- 1) Bartholomeus MG, Gabreels FJ, Laak HJ, van Engelen BG: Congenital fiber type disproportion a time-locked diagnosis: a clinical and morphological follow-up study. *Clin Neurol Neurosurg* 2000; 102: 97-101
- 2) Bodensteiner JB: Congenital myopathies. *Muscle Nerve* 1994; 17: 131-144
- 3) Brook MH: Congenital fiber type disproportion. In: Kakulas BA, editor. *Clinical studies in myology*, Amsterdam: Excerpta Medica, 1973, pp147-159
- 4) Brook MH: A clinician's view of neuromuscular diseases, 2nd ed, Baltimore: Williams & Wilkins, 1986, pp117-154
- 5) Cavanagh NP, Lake BD, McMeniman P: Congenital fiber type disproportion myopathy. A histological diagnosis with an uncertain clinical outlook. *Arch Dis Child* 1979; 54: 735-743
- 6) Clancy RR, Kelts KA, Oehlert JW: Clinical variability in congenital fiber type disproportion. *J Neurol Sci* 1980; 46: 257-266
- 7) Danon MJ, Giometti CS, Manaligod JR, Swisher C: Sequential muscle biopsy changes in a case of congenital myopathy. *Muscle Nerve* 1997; 20: 561-569
- 8) Jaffe M, Shapira J, Borochowitz Z: Familial congenital fiber type disproportion (CFTD) with an autosomal recessive inheritance. *Clin Genet* 1988; 33: 33-37
- 9) Kim WK, Choi BO, Cheon HY, Sunwoo IN, Kim TS: Muscle fiber type disproportion with an autosomal dominant inheritance. *Yonsei Med J* 2000; 41: 281-284
- 10) Lenard HG, Goebel HH: Congenital fiber type disproportion. *Neuropediatrics* 1975; 6: 220-231
- 11) Martin JJ, Clara R, Ceuterick C, Joris C: Is congenital fibre type disproportion a true myopathy? *Acta Neurol Belg* 1976; 76: 335-344
- 12) Saiki K, Konno T, Saiki S, Nonaka I, Sano M, Tohgi H: Congenital fiber type disproportion (CFTD) associated with cardiomyopathy: a case report. *Muscle Nerve* 1994; 17 suppl 1: S90
- 13) Spiro AJ, Horoupian DS, Snyder DR: Biopsy and autopsy studies of congenital muscle fiber type disproportion: a broadening concept. *Neurology* 1977; 27: 405
- 14) Sulaiman AR, Swick HM, Kinder DS: Congenital fiber type disproportion with unusual clinico-pathologic manifestations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46: 175-182
- 15) Torres CF, Moxley RT: Early predictors of poor outcome in congenital fiber-type disproportion myopathy. *Arch Neurol* 1992; 49: 855-856